DIE ENTWICKLUNG DER ANSCHAUUNGEN ÜBER DIE PATHOGENESE DER MULTIPLEN SKLEROSE SEIT 50 JAHREN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

Vorgelegt von
JULIE ZIMMERLI
med. pract.
von Aarburg (Aargau)

1946

Polygraphische Gesellschaft Laupen bei Bern

DIE ENTWICKLUNG DER ANSCHAUUNGEN ÜBER DIE PATHOGENESE DER MULTIPLEN SKLEROSE SEIT 50 JAHREN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

Vorgelegt von
JULIE ZIMMERLI
med. pract.
von Aarburg (Aargau)

1946

Polygraphische Gesellschaft Laupen bei Bern

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Professor *Bing*.
Tag der Promotion: 11. März 1946.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINER MUTTER

Die Entwicklung der Anschauungen über die Pathogenese der multiplen Sklerose seit 50 Jahren.

Die folgenden Ausführungen möchten einen Ueberblick über die verschiedenen Ueberlegungen geben, die man sich in den letzten Jahrzehnten über die Entstehungsweise der multiplen Sklerose (MS) gemacht hat. Es leuchtet ohne weiteres ein, daß ein deutliches Bild von den Voraussetzungen, die zu einem Krankheitsprozeß führen, in praktisch medizinischer Beziehung von ausschlaggebender Bedeutung ist. Beispiele dafür sieht man u. a. z. B. bei der Frage nach der Entstehung und der entsprechenden Behandlung von Lues und Diabetes mellitus, um willkürlich 2 Krankheitsbilder herauszugreifen. Bei der Lues führte der Nachweis des Erregers als rein exogene Ursache, beim Diabetes mellitus die richtige Deutung der Organveränderung als pathologisch-anatomisches Substrat die Therapie zum mindesten in die richtige Bahn.

Was die Anschauungen über die Pathogenese der MS anbetrifft, so liefern diese gleichsam das Schulbeispiel dafür, wie schwierig die Beurteilung von krankhaften Prozessen im Organismus ist, die vorerst als gut abgegrenzte Krankheitsbilder imponieren, wie z. B. Entzündung, Geschwulst, Degeneration usw. Es fällt nämlich geradezu auf, daß für die Charakterisierung der Pathogenese der MS fast sämtliche Hauptveränderungen, die die allgemeine Pathologie kennt, gleichsam herhalten mußten. Diese Tatsache wirkt vielleicht noch extremer, wenn man bedenkt, daß — abgesehen vom klinischen und makroskopischen pathologisch-anatomischen Bild — lange Zeit nicht einmal die Histologie, die doch eine absolute Grundlage darstellt, zur Klärung des Problems etwas beitragen konnte. Erstens stößt die Erkennung der Reihenfolge, in der die verschiedenen Veränderungen auftreten, auf Schwierigkeiten, und zweitens deren richtige Deutung, wie dies z. B. die Bewertung der Gliawucherung im speziellen Fall der MS zeigt, die dementsprechend zu verschiedenen Zeiten einmal als autonome Wucherung, also als Tumor, das andere Mal als reaktive Wucherung im Sinne einer Entzündung oder aber als reaktive Wucherung zur morphologischen Kompensation eines Parenchymausfalls angesehen wurde.

I. Ist die MS eine Entzündung?

Schon die Autoren der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts, wie *Charcot, Pierre Marie* und *Babinski,* sahen in der MS eine entzündliche Erkrankung, und *Charcot* setzte die Proliferation der

Neuroglia — also eines Zwischengewebes — bei der Sclérose en plaques in Analogie zur interstitiellen Entzündung der Niere und Leber. Zu Beginn unseres Jahrhunderts glaubte *Marburg* den Beweis für den entzündlichen Charakter der MS u. a. darin zu sehen, daß in frischen MS-Herden die parenchymatösen Veränderungen ohne jede Anomalie der Neuroglia auftreten. Er schloß daraus, z. B., daß die Hinterstrangherde sich gewöhnlich da befinden, wo auch die Gliosis vorkomme, daß vielleicht neben einer lokalen Prädisposition die Gefäßversorgung eine Rolle spiele, und daß die Noxe — *Marburg* nannte sie Virus — sicherlich auch durch die Gefäße in das Nervensystem gelange. Weiter schloß *Marburg* aus dem diskontinuierlichen Markscheidenzerfall, daß es neben einer Entstehung um die Gefäße und Liquorräume herum noch eine gebe, die durch eine im Gewebe selbst erzeugte Noxe hervorgebracht werde. 1932 äußerte *Bing*, daß die Ergebnisse der modernen histologischen Forschung dafür sprächen, daß die MS ein chronisch rezidivierender entzündlicher Prozeß sei, der aber nicht unbedingt durch einen organisierten Erreger bedingt zu sein brauche. *Bing* sieht die Gliawucherung als primär und den Markscheidenzerfall und die Phagozytose lediglich als sekundär an. Als Belege für die entzündliche Natur des MS-Prozesses sprechen sowohl für ihn wie auch für andere 1. die entzündlichen Veränderungen der Meningen, 2. die Anomalien der Zerebrospinalflüssigkeit als Korrelat der meningealen Beteiligung und 3. das oft erhebliche, wenn auch kurz dauernde Fieber, besonders beim Einsetzen von Exazerbationen. Für *Pette* nimmt die MS ihren Ausgang vom Gefäßsystem, worauf der diskontinuierliche Markscheidenzerfall folgt. Den exsudativ entzündlichen Charakter der MS sieht *Pette* in der mesodermalen Reaktion, nämlich 1. in der Erweiterung der Herdgefäße, 2. in der Auflockerung von Gefäßwand und -umgebung und 3. in der Infiltration mit Lymphozyten, Plasmazellen und Adventitiaelementen. Nach *Pettes* Erfahrung sind die Hirn- und Rückenmarkshäute im akuten Stadium fast immer ausgesprochen exsudativ-proliferativ entzündet, was in spätern Stadien zu Fibrose führen kann und röntgenologisch als Partialstopp *(Bing)* imponiert. Auch für *Pette* ist die in der Umgebung der Gefäße gleich zu Beginn des Prozesses sich entwickelnde massive Gliawucherung ein eindeutiges Zeichen für die entzündliche Natur der MS. Da Markscheidenabbau auch bei Zirkulationsstörungen und in Nähe von Geschwülsten vorkommt, stimmt *Pette* der Ansicht bei, daß dieser vornehmlich Folge einer serösen Durchtränkung sei. Im gleichen Sinne äußerte sich 1943 auch *Schaltenbrand*. Er schließt sich sogar der Ansicht *Dörings* an, daß die MS-Herde auch an jenen Stellen in inniger Beziehung zu den Gefäßen stünden, wo bei grober Betrachtung das myelolytische Agens aus der innern oder äußern Oberfläche ins Gehirn einzudringen scheint, denn es habe z. B. unter dem Ventrikelependym noch eine schmale Zone erhalten gebliebener Markscheiden nachgewiesen werden können.

Beziehung der MS zu andern Entmarkungsenzephalomyelitiden:

Marburg stellte fest, daß gerade bei der MS, die er in Analogie zur Neurite dégénérative axiale des peripheren Nervensystems Enzephalomyelitis periaxialis skleroticans disseminata nannte, bes. in frischen Fällen bei genauer Untersuchung eine diffuse Infiltration zu finden sei, und meint, daß es sich bei diesen ausgesprochenen Entzündungserscheinungen nur um Intensitätsgrenzen handle, da sich ja bekanntlich ein Virus je nach der Intensität verschieden auswirken könne, und daß es möglich sei, daß ein Virus — durch irgendeinen Zufall aus der Latenz geweckt — der Krankheit eine spezifische Note geben könne. Nach *Pette* ist das Erscheinungsbild außer durch die Quantität des Reizes noch bestimmt durch die Reaktionslage des Organismus, die von erbbiologischen Faktoren, Lebensalter, hormonaler Verfassung usw. abhängig ist. *Schaltenbrand* argumentiert, daß der Unterschied zwischen der MS und den übrigen Entmarkungsenzephalomyelitiden nicht größer sei als zwischen den verschiedenen Formen der Syphilis oder der Tuberkulose. Diesen Ansichten gegenüber vertritt *Bing* die Meinung, daß die MS eine nosologische Individualität sei, die ihre Begründung u. a. darin finde, daß die Eigentümlichkeit des geographischen Verbreitungsgebietes der MS bei den übrigen Formen nicht anzutreffen sei. *Redlich* betont ebenfalls im Sinne einer Trennung, daß die retrobulbäre Optikusneuritis, die gleichsam zur MS gehört, bei den übrigen Formen vermißt werde.

II. Ist die MS eine Infektionskrankheit?

Strümpell, Müller und *Redlich* um die Jahrhundertwende und später auch *Nonne* waren der Ansicht, daß das klinische Bild der MS nicht dem einer Infektionskrankheit entspreche. Dagegen war die Annahme einer Infektion unter den alten Autoren wie *Pierre Marie* verbreitet. Gegen die Behauptung, daß typische Infektionszeichen bei der MS größtenteils fehlten, führt *Schaltenbrand* an, daß dies auch bei sichern Infektionskrankheiten, z. B. Lepra, Syphilis und evtl. auch bei der Tuberkulose vorkomme. Dagegen kennt er aber auch MS-Fälle mit zwar leichter, aber hartnäckiger Temperaturerhöhung, beschleunigter Senkung und erheblicher Leukozytose, wo Infektion der Harnwege oder ähnliches ausgeschlossen werden konnte. Desgleichen fand er auch bei 10 % aller Polysklerotiker eine leichte Anämie.

a) Ist die MS Folge einer unspezifischen Infektion?

Schon *Kahler* und *Pick* 1879 und bes. *Pierre Marie* 1884 machten darauf aufmerksam, daß ein großer Teil der Polysklerotiker angab, daß sie kurz vor dem Auftreten der MS eine meist akute Infektionskrankheit durchgemacht hätten, und *Pierre Marie* folgerte daraus,

daß durch eine vorangegangene Infektion anderweitige pathogene Keime hätten aktiviert werden können. 1910 zeigte *Marburg*, daß unter den in Frage kommenden Infektionskrankheiten, die von einer MS gefolgt sein können, bes. die kindlichen Infektionen, und unter diesen vor allem die Masern eine Rolle spielen. Er erklärte sich diese Feststellung damit, daß das Masernvirus sich offenbar in ähnlicher Weise wie das MS-Virus auswirke. *Pette* stellte fest, daß bei etwa 10 % aller Polysklerotiker neben bestimmten Infektionskrankheiten, besonders häufig katarrhalische Infekte, Erkältungskrankheiten nach Durchnässung und Abkühlung sowie Schutzimpfungen in der Anamnese eine Rolle spielen. Der Nervenprozeß nach diesen Infektionskrankheiten ist nach *Pette* die Folge einer Antigen-Antikörper-Reaktion, wobei der Organismus auf das Eindringen körperfremden Eiweißes oder auch toxischer Eiweißprodukte in die humoralen Säfte mit Antikörperbildung reagiert. Doch läßt *Pette* die Frage offen, ob der die Entmarkungsenzephalitis auslösende Infektionsreiz regelmäßig als Antigen wirke, oder ob ihm nicht auch schon die Bedeutung eines unspezifischen Reizes zukomme.

b) Ist die MS Folge einer Fokalinfektion?

Auch sie kann zu den unspezifischen Infekten, die mit der Entstehung der MS in Beziehung gesetzt werden, gezählt werden. Schon 1910 hat *Wagner von Jauregg* auf die Zahnkaries als pathogenetisch wichtigen Faktor der MS hingewiesen. *K. Behr* machte als Streuherd die Entzündung der hintern Siebbeinzellen bes. für den Beginn der MS mit retrobulbärer Optikusneuritis verantwortlich. 1932 äußerten *Päßler* und *Gerson*, wie früher *E. F. Barker* und *Bassoe*, die Ansicht, daß chronische Infektion der Mundhöhle, Tonsillitis, Zahnwurzelerkrankungen usw. als sogen. Fokalinfektionen für das Ingangkommen einer MS bedeutungsvoll sein könnten. Auch nach *Pette* und *Schmidt* wirft auch der Fokalinfekt wie ein rezidivierender Infekt immer wieder von neuem Zerfallsprodukte von Bakterien, d. h. Fremdeiweißstoffe in den Körper. *Schaltenbrand* sah Fälle, wo sich eine MS im Anschluß an einen rezidivierenden Gelenkrheumatismus entwickelte. Gegen eine rheumatische Genese der MS spricht nach *Schaltenbrand* aber u. a. die Erfolglosigkeit der Salicylbehandlung bei MS.

c) Ist die MS eine Nachkrankheit spezifischer Infektionen?

Aus ältern Schriften ist ersichtlich, daß hin und wieder die MS in Zusammenhang mit luetischer Infektion gebracht worden war. *Pollak* und andere stellten in 16 % einer bestimmten Zahl von MS-Fällen hereditäre Lues fest. *Nonne-Eichelsberg* u. a. fanden sogar, daß die MS-Fälle, bei denen der Liquor-Wassermann positiv sei, in Zunahme begriffen seien.

Löwenstein gab an, daß er aus dem strömenden Blut und aus dem Liquor von Polysklerotikern Tuberkelbazillen gezüchtet habe.

Nachdem *Ahringsmann* und *Gerhartz* mit der *Löwenstein*schen Methode angeblich ebenfalls Tuberkelbazillen bei MS-Kranken gefunden hatten, kamen sie auf die Annahme, die MS sei eine Nacherkrankung des Zentralnervensystems bei primärem Sitz der Tuberkulose in andern Organen. *Poppert* u. a. dagegen sind der Ansicht, daß jene Gebilde nicht Tuberkelbazillen gewesen seien, sondern alkoholsäurefeste apathogene Saprophyten.

d) Wird die MS durch einen eigenen Erreger hervorgerufen?

In der Pathogenese einer Infektionskrankheit spielen der Infektionserreger, der Infektionsweg und die Eintrittspforte eine besonders wichtige Rolle.

1. *Der Infektionserreger:*

Um die Frage nach dem Infektionserreger zu beantworten, ist vor allem sein direkter Nachweis ausschlaggebend, dann aber auch seine Züchtung auf Nährböden und der Tierversuch.

Was die MS betrifft, so wurde von den Verfechtern der Infektionstheorie schon zu Beginn dieses Jahrhunderts angefangen, nach dem Erreger zu suchen. Und zwar gelang es 1913 *Bullock*, dem Begründer der experimentellen Pathologie der MS, durch Injektion des Tonkerzenfiltrates von MS-Liquor in den Ischiadikus von Versuchstieren Lähmung und Markscheidenzerstörungen im Rückenmark hervorzurufen. 1917 fanden *Steiner* und *Kuhn* angeblich sowohl bei MS-Patienten als auch bei mit MS-Material geimpften Versuchstieren eine ultramikroskopisch sichtbare Spirochäte, die sie wegen ihrer Affinität zu Silber Spirochaeta argentinensis bezeichneten. Eine später angeblich festgestellte bekam den Namen Spirochaeta myelophthora — Markzerstörerin. Dementsprechend sahen die beiden Autoren die Silberzellen als Spirochätenreste an. Nachuntersuchungen ergaben verschiedene Resultate, und *Kuhn* sah später selbst ein, daß ihm bei den Kaninchenversuchen eine saprophytäre Spirochäte dieser Tierart als Irrtum unterlaufen war. Weiter sprach *Lüthy* die Vermutung aus, daß die spirochätenartigen Gebilde im Hirngewebe wahrscheinlich z. T. mit Silber imprägnierte, geringelte Bindegewebsfasern gewesen seien. In der darauf folgenden Zeit wurden fast jährlich Erfolge und Mißerfolge von Uebertragungsversuchen auf verschiedene Tiere bekanntgegeben. Dabei wurde nach *Schaltenbrands* Ansicht der Tatsache vielleicht zu wenig Rechnung getragen, daß bes. bei den Kaninchen die Lähmung der Hinterbeine vielfach nicht durch das überimpfte Material, sondern durch Wirbelbrüche verursacht wurden. 1926 vermutete u. a. *F. H. Lewy*, die MS beruhe auf einer bakteriellen Infektion. In letzter Zeit war es angeblich gelungen, bei einzelnen MS-Fällen verschiedene Bakterien aus dem Blute zu züchten. Dazu bemerkt *Schaltenbrand*, daß möglicherweise lokale Metastasen von Bakte-

rien, die bes. viel Phosphatase produzieren, im peripheren und zentralen Nervensystem gerade wegen der phosphatidverdauenden Fermente gefährlich werden können. Für die typische MS erscheint nun aber diese Annahme nach *Schaltenbrand* wegen der zahlreichen negativen Kulturversuche unwahrscheinlich. 1930 glaubte *Chevassut* als Erreger der MS die Sphaerula insularis gefunden zu haben. Es handelte sich um rundliche Gebilde, die ultramikroskopisch im Liquor von Polysklerotikern beobachtet worden waren, und die sich angeblich in Hartley-Brühe vermehrten. Es stellte sich aber heraus, daß dies Flockungseffekte waren, die überall da vorkamen, wo Hartley-Brühe verwendet wurde. Die angeblich günstigen Erfolge der Vakzine, die darauf von *Purves-Stewart* hergestellt wurde, lassen sich nach *Bing* durch den günstigen Einfluß der Hartley-Brühe selbst auf die MS erklären.

Noch 1928 war *Pette* der Ansicht, daß der Erreger der MS ein ultravisibles, neurotropes Virus sei. Er gab dann aber diese Vermutung u. a. deshalb auf, weil ihm Klinik und Anatomie der MS nicht der bekannter Viruserkrankungen zu entsprechen schienen. Die Annahme eines filtrierbaren, myelinschädigenden Virus wurde zuerst von den Engländern, dann aber von *Marburg, Alajouanine* und bes. von *Schaltenbrand* übernommen. Zur Prüfung dieser Frage verimpften *Ferraro* und *Jervis* fortlaufend Kaninchenhirne auf Affen und erzielten dabei histologisch eindeutig das Bild einer Entmarkungsenzephalomyelitis. Zu seinen Tierversuchen, die ebenfalls zur Klärung der Virusfrage unternommen worden waren, bemerkt *Schaltenbrand,* daß man nicht erwarten könne, daß das Krankheitsbild beim Versuchsaffen wirklich in allen Einzelheiten der MS des Menschen gleichen müsse. *Schaltenbrand* selbst glaubt an Hand seiner Versuchsergebnisse, daß es ihm gelungen sei, den übertragbaren Markscheidenschwund resp. die MS in einer abortiven Form, nämlich als chronische Pleozytose, die im Gegensatz zur Reizpleozytose erst 6 Wochen bis ¼ Jahr nach der Ueberimpfung auftritt, zu übertragen. Weiter schließt *Schaltenbrand* aus den Ergebnissen seiner Tierversuche, daß die MS eine exogene Erkrankung sei, und daß unter den denkbaren exogenen Zusammenhängen die Annahme einer chronischen Virusinfektion wahrscheinlich ist. Dagegen läßt es die außerordentliche Chronizität *Schaltenbrand* fraglich erscheinen, ob es überhaupt je zu einer völligen Vernichtung des Virus kommen kann, oder, ob es nicht meistens zu einem Gleichgewichtszustand zwischen den Immunkräften des Körpers und dem persistierenden Virus kommt, der jederzeit durch Zufuhr von neuem Virus oder aber auch durch Schädigung der Abwehrkräfte des Körpers gestört werden kann. Manche klinische Beobachtungen sprechen nach *Schaltenbrand* dafür, daß auch im Verlauf der menschlichen MS Re- und Superinfektionen für neue Schübe verantwortlich sein können. Während z. B. das Virus der Polyomyelitis schon nach wenigen Wochen vernichtet sei und eine dauernde Immunität

hinterlasse, bleibe z. B. der Erreger der durch Virus verursachten Tumoren zeitlebens im Organismus des Wirtstieres.

2. *Der Infektionsweg:*

Steiner nahm an, daß die Uebertragung des Erregers der MS durch eine Zecke zustande komme, wofür das angeblich gehäufte Vorkommen der MS bei Holzarbeitern spreche. Demgegenüber wies *Bing* darauf hin, daß die «Tick paralysis», die nachgewiesenermaßen durch Zecken übertragen werde, schon in einigen Wochen abheile und eine andere geographische Verbreitung aufweise als die MS. Für Schmier- und Tröpfcheninfektion spricht nach *Schaltenbrand* z. B. die Pleozytose bei Patienten, bei deren Erkrankung keine Pleozytose zu erwarten wäre, deren Bett aber nahe dem eines Patienten mit akuter MS steht. Der Umstand, daß die meisten trotz Umgang mit Polysklerotikern im großen und ganzen gesund bleiben, spricht nach *Schaltenbrand* dafür, daß der überwiegende Teil der Bevölkerung im Laufe der Zeit eine stille Feiung gegen das Virus erhält. Nach *Schaltenbrand* machen wahrscheinlich die meisten Menschen während einer gewissen Periode ihres Lebens eine Infektion in Form vorübergehender rheumatischer Beschwerden oder einer vorübergehenden Zellvermehrung im Liquor durch. Dagegen werde nur eine kleine Zahl von Menschen, die konstitutionell besonders geschwächt sind, von dem Leider stärker ergriffen. So sieht *Schaltenbrand* in der MS, die man nur etwa bei einem von 2000 Personen beobachtet, die Sonderform eines sehr banalen Leidens, wobei ein Ueberangebot an Virus einem in seinen Abwehrkräften geschwächten Organismus zum Verhängnis werden kann. Als dritte Uebertragungsmöglichkeit muß nach *Schaltenbrand* bei den Entmarkungskrankheiten neben der durch Fötalinfektion auch die «Vererbung» durch Infektion des Spermas oder der Eizelle erwogen werden, ein Problem, das bei einer so chronischen Erregerpersistenz im Organismus auftauchen müsse. Er erinnert in diesem Zusammenhang an die Virusübertragung durch das Keimplasma bei pflanzlichen Viruskrankheiten.

3. *Die Eintrittspforte:*

Marburg war der Ansicht, daß Zahnkaries, Tonsillenerkrankungen, Erkrankungen der hintern Siebbeinzellen nur insofern von Bedeutung für die Entstehung der MS seien, als sie für den Eintritt des Erregers an der entsprechenden Stelle in den Organismus sprächen. Nach *Schaltenbrand* dürfte die Form der Erkrankung weitgehend davon abhängig sein, auf welchem Weg der Erreger in den Organismus eindringt, und welchen Hauptausbreitungsweg er benützt. Die Veränderungen an den Wurzeln bei der MS sprechen nach *Schaltenbrand* dafür z. B., daß es von irgendwelchen konstitutionellen Faktoren abhängt, in welcher Form ein Mensch auf die Infektion mit diesem Virus reagiert. Bei der menschlichen MS würden vielleicht deshalb weniger Wurzel- und Meningealerkrankungen

beobachtet, weil der Infektionsmodus anders sei als z. B. bei *Schaltenbrands* Versuchstieren. So hänge der Grund, warum bei den einen Kranken Pleozytosen auftreten und bei den andern nicht, wahrscheinlich ebenfalls mit der Art zusammen, wie sich die Infektion im Organismus ausbreite. Die Krankheit ist nach *Schaltenbrand* nicht nur eine solche des Zentralnervensystems allein, sondern auch eine des peripheren und der Meningen. Als charakteristischer Liquorbefund der MS gilt die sog. kolloidale Dissoziation, d. h. tiefer Ausfall der Kolloidreaktion bei normalen Eiweißwerten und leichter Zellvermehrung, bes. bei ältern, stationären MS-Fällen. *Schaltenbrand* vermutet, daß die Erkennung der Art der so stark fällenden Substanz, die dabei im Liquor auftrete, vielleicht den Schlüssel zum MS-Problem darstellen könnte. Für *Schaltenbrand* spricht auch die Tatsache, daß dieser eigenartige Effekt in voller Stärke bereits im Zisternenliquor auftritt, dafür, daß die Zusammensetzung des Liquors schon bei der Absonderung aus dem Plexus chorioideus von der Norm abweicht. Bei Einbruch des Virus in den Optikus und evtl. auch bei hämatogener Aussaat von einer derartigen Einbruchstelle aus in andere Abschnitte des Zentralnervensystems — was wohl der häufigste Modus des Infektionsbeginns sein dürfte — braucht nach *Schaltenbrand* der Miningealraum nicht beteiligt zu sein, wenigstens zuerst nicht. Seit den Untersuchungen von *Fleischer* u. a. ist man der Ansicht, daß von den Hirnnerven bes. der Optikus als Eintrittspforte für den MS-Erreger in Frage kommt, und daß mit wenigen Ausnahmen alle retrobulbären Optikusneuritiden durch dasselbe Agens bedingt sind, das auch die MS verursacht. Den häufigsten Symptomenkomplex der retrobulbären Optikusneuritis bilden Sehstörungen ohne Augenhintergrundsbefund, welche sich gewöhnlich wieder in dem Maße zurückbilden, wie sich die temporale Abblassung ausbildet. Diese findet sich nach *Cimbal* bei 90 % aller MS-Kranken, bes. der ältern, und zeigt nach *Schaltenbrand* eindrucksvoll den Zusammenhang zwischen der Optikusaffektion und der oft erst Jahrzehnte später auftretenden MS. *Schaltenbrand* erlebte z. B. 2 Fälle, die die Infektion auf dem Umweg über den Optikus, der übrigens dicht an den Siebbeinzellen vorbeizieht, in sehr massiger Weise demonstrieren. Beide Male waren es junge Männer, die durch eine verschmutzte Verletzung ihr eines Auge verloren hatten. 1 oder 2 Jahre später entwickelte sich im andern Auge ohne die geringsten Zeichen einer sympathischen Ophthalmie eine Sehnervatrophie, der nach einigen Jahren die MS folgte. Ebenfalls für den Eintritt des MS-Erregers über den Optikus spricht nach *Schaltenbrand* auch der Umstand, daß bei den ausgedehnten Entmarkungsenzephalomyelitiden mit Vorliebe die weiße Substanz der beiden Hinterhauptslappen erkrankt. Manche Autoren erklären dies zwar mit der Annahme, daß das Virus das Ausbreitungsgebiet der Arteriae cerebri posteriores bevorzugt. Wahrscheinlich ist aber nach *Schaltenbrand* die Annahme einer Schieneninfek-

tion, die vom Tractus opticus über das Ganglion geniculatum laterale und die Sehstrahlung in den Hinterhauptslappen hineinkriecht. *Schaltenbrand* nimmt dabei weniger Ausbreitung entlang des Achsenzylinders als vielmehr eine solche in der Längsrichtung der Markscheide an. *Cushing* u. a. erwähnen auch Fälle, wo der Erkrankung an MS Geruchsstörung, Ausfall der Vestibularis- und Kochlearisfunktion vorausging. Dies läßt vermuten, daß hier die entsprechenden Hirnnerven als Eintrittspforten der Infektion gedient hatten.

4. Ueber den *Ausbreitungsweg des Erregers nach seinem Eintritt in den Organismus* hat sich schon *Marburg* in dem Sinne geäußert, daß das Agens den Gefäßweg zu seiner Ausbreitung benützt. *Schaltenbrand* erwähnt 3 Möglichkeiten, wie der Erreger ins Innere des Organismus gelangen kann. 1. die Schieneninfektion entlang der Hirnnerven, evtl. auch des peripheren Nervensystems, ausgehend von einem Befall benachbarter Organe, z. B. a) Erkrankung des Optikus nach einer Affektion der Nebenhöhlen, von denen aus eine Ueberwanderung des Virus auf den Optikus möglich wäre, und b) Aszendierende Neuritiden nach peripheren Verletzungen, die schließlich durch Ausbreitung des Virus in den Saftspalten der Markscheiden oder in diesen selbst zur Myelitis führen. 2. könnte man sich nach *Schaltenbrand* die hämatogene Aussaat dann vorstellen, wenn das Virus auf dem Umweg über die Lunge in den Kreislauf gelangt und sich direkt im Nervensystem ansiedelt. 3. Einbruch des Virus ins Liquorsystem und von hier aus Ansiedlung in der innern oder äußern Oberfläche.

5. *Welche Rolle spielen Virulenz des Erregers und Disposition von Organismus, Organ und Zelle bei der Infektion, daß es zur Erkrankung kommt?*

Nach *Pette* wird der Ablauf und die Verteilung des Prozesses wahrscheinlich bestimmt durch die Gefäßversorgung des Gewebes, wofür sprechen könnte, daß z. B. die U-Fasern der Hirnrinde und die vordern Wurzeln des Rückenmarks in selbst schwersten Fällen verschont bleiben. Auch wäre anzunehmen, daß entsprechend der Affinität des die Krankheit auslösenden Agens zur Markscheide logischerweise die Stellen des Zentralnervensystems elektiv befallen sein müssen, die am stärksten markhaltig sind. *Baló* glaubt, daß die weiße Substanz wegen ihrem weit größern Gehalt an Cholesterin, Phosphatiden und Zerebrosiden elektiv befallen werde. Brouwer zeigt, daß ganz allgemein phylogenetisch junge Anteile des Zentralnervensystems eine erhöhte Anfälligkeit zeigen. So erklärt sich nach *Curtius* die bevorzugte Erkrankung des papillo-makulären Bündels, der zerebro-zerebellären und der Pyramidenbahnen. *Schaltenbrand* meint, es ließe sich sehr wohl denken, daß manche Verlaufsformen aus dem Bereiche der Markscheidenerkrankungen nur von der Stärke

der Immunitätsreaktion des Erkrankten gegen ein einheitliches Virus abhänge. Dabei müsse man noch berücksichtigen, daß es neben der allgemeinen humoralen Immunität, die an den Kreislauf gekoppelt ist, noch eine örtliche Gewebsimmunität gebe, und daß das Auftreten von örtlichen Gewebsschwächen in dieser Hinsicht verhängnisvoll werden könne. *Schaltenbrand* stellt die Elektivität bei der MS in Analogie zu der bei einigen Polyneuritiden, wo das Neuron u. a. durch ein chemisches Lokalkolorit für bestimmte Gifte und Erreger elektiv anfällig ist und primär geschädigt wird. Deshalb werde die vielleicht sekundär ergriffene Markscheide trotz ihrer einfachen Struktur nicht diffus geschädigt.

III. Ist die MS ein endogen bedingtes Leiden?

Nach *Curtius* ist es noch unklar, ob

1. das vorwiegend endogen-degenerative Leiden als solches vererbt wird, oder
2. die spezifische Reaktionsart auf bestimmte exogene Faktoren.

1. MS als Erbleiden:

Strümpell und *E. Müller* hielten die MS als ein schon in der Anlage des Organismus bedingtes Leiden, etwa wie die Syringomyelie und deren Vorstufe, die Gliosis spinalis, die sich beide mit MS kombinieren können. In diesem Sinne wurden die Mißbildungen von Rückenmark und Gehirn bei Polysklerotikern und die Kombination von MS mit Entwicklungsstörungen von Skelett, Augen usw. beurteilt. Nach *Ziegler* und *Schmaus* spricht für den endogenen Ursprung der primären Gliose u. a. das gelegentliche Vorkommen von Herden mit ausgesprochener Gliawucherung, bei denen jedoch parenchymatöse Veränderungen fehlen, 2. das Fehlen von Läsionen der Blutgefäße. *Curschmann* und früher auch *Bing* waren der Ansicht, die exogenen Einwirkungen seien nur auslösende Momente — agents provocateurs *(Bing)* — für einen im Grunde genommen endogenen Prozeß. *Bing* hat seither seine Ansicht revidiert, doch billigt er auch heute noch mit *Steiner* u. a. dem genotypischen Faktor eine gewisse Bedeutung zu. *Marburg* gibt wenigstens zu, daß sich bei nervös Belasteten eine MS unter Umständen leichter entwickelt.

a) Familiäres Vorkommen:

1929 stellte *Pette* fest, daß die Zahl der familiären Fälle von MS weit größer sei, als im allgemeinen angenommen werde. Dennoch sieht er die MS keinesfalls als eine Erbkrankheit an und meint, das Erbe sei nur einer jener Faktoren, die erst bei einer bestimmten Konstellation zueinander die Krankheit hervorrufen können. 1922 fand *Bing* unter den 15 familiären MS-Gruppen bei der Schweizer

Enquête sowohl Fälle, die für endogene, aber auch solche, die für exogene Entstehung sprachen. So traf er bei 2 Geschwisterpaaren neben Homologie der Erkrankung, d. h. Gleichartigkeit der Symptome, auch Homochronie, indem diese Geschwister, wenn auch in beträchtlichem, zeitlichem Abstande, doch bei Erreichung des gleichen Lebensalters erkrankten. Sowohl Homologie wie auch Homochronie sprechen nach *Bing*, auch bei Annahme einer Infektion, für die Wichtigkeit endogener konstitutioneller Faktoren, wogegen die große Seltenheit des familiären Auftretens kein Gegenargument sei. 1933 stellte *Curtius* aus der Literatur 178 familiäre MS-Fälle zusammen und meinte, die gleichsinnige Familienbelastung werde noch erhöht, wenn auch spezifische Rudimentärsymptome, wie Anomalien der Bauchdecken berücksichtigt würden. Er fand in Familien mit MS-Kranken bei optimaler Untersuchung in 15—20 % Sekundärfälle und weist darauf hin, daß diese Häufigkeit bei manchen, sicher erblichen oder erbdispositionellen Erkrankungen nicht größer sei. Auch *Schaltenbrand* gibt familiäre Häufung dieses Leidens zu, lehnt es aber aus folgenden Ueberlegungen heraus ab, die MS als Erbleiden zu betrachten: Wenn nämlich der durchschnittliche Befall der Bevölkerung 1—2 ‰ betrage, so seien erhebliche örtliche Häufungen über die Prozentzahl hinaus bei kleineren Zahlen zu erwarten, so z. B. 3 MS-Fälle in einem Kloster mit 300 Insassen. Ein so häufiges Leiden müsse gelegentlich auch mehrfach in einer Familie vorkommen, ohne daß damit viel über die Erblichkeit ausgesagt werden könne. Familienhäufung käme auch bei sichern Infektionskrankheiten vor. Weiter erklärt sich *Schaltenbrand* die familiäre Häufung der MS evtl. durch kongenitale Uebertragung im Sinne einer Infektionskrankheit, 2. dadurch, daß eine neuropathische Konstitution, evtl. erleichtert durch eine angeborne Minderwertigkeit der Glia, die Erkrankung an MS begünstige.

b) Stigmata degenerationis (Bing) in MS-Familien und bei MS-Kranken selbst als prämorbides Symptom:

Strümpell und *E. Müller* hielten diese als beweisende Momente für die endogene Bedingtheit der MS. *Bing* traf solche bei einigen seiner MS-Patienten in Form von Hexadaktylie, kongenitaler Verkrümmung der Daumenendglieder und Syndaktylie mit Schwimmhautbildung. *Curtius* hat bei Vergleichen gefunden, daß MS-Familien eine erhebliche psychoneurotische Höherbelastung zeigen als normale. Er stellte bei MS-Familien eine auffallende Häufigkeit isolierter degenerativer Symptome, wie erbliche Innenohrschwerhörigkeit, erbliche Reflexanomalien usw. fest. Dies wurde sowohl in MS-Familien wie auch bei MS-Kranken selbst als prämorbides Konstitutionselement in über 50 % von *Curtius* gefunden. Er bemerkt, daß auch von anatomischer Seite her manches auf die Beteiligung erblich-degenerativer Faktoren für die MS-Entwicklung

hinweise, z. B. die Kombination von MS mit Syringomyelie oder Status dysraphicus. *Bauer* traf angeblich unter den Eltern von Polysklerotikern wiederholt auf Verwandtenehe. Nach *Pette* braucht der für den Ausbruch einer MS erforderliche erbgenetische Faktor nicht so erheblich zu sein wie bei den Erbkrankheiten vom Charakter degenerativer Prozesse.

c) Zwillingsforschung:

Bis jetzt wurde 5mal Konkordanz bei eineiigen Zwillingen festgestellt. Zur Ermittlung der Endogenitätsfrage bei der MS prüfte *Thums* um 1939 systematisch 13 eineiige Zwillinge daraufhin, fand aber keine Konkordanz.

2. Einfluß der Konstitution auf die MS-Entwicklung:

Unter den Begriff der Konstitution fällt auch der der angebornen individuellen Disposition, die vielleicht zum größten Teil endogen-erblich bedingt ist.

a) Körperbau:

Während dieser nach *Curtius'* Untersuchungen bei MS-Patienten nicht einheitlich zu sein scheint, sind *Allison, Bauer* u. a. der Ansicht, daß unter den Polysklerotikern doch meistens schlanke und magere Menschen dominieren.

b) Dysgenitalismen:

Joachimovits und *Wilder* sind bei daraufhin untersuchten MS-kranken Frauen wiederholt auf Infantilismus bzw. Genitalhypoplasie und virile Behaarungsverhältnisse gestoßen. Daneben werden häufig Störungen der Ovarialfunktion, Menstruationsanomalien bei MS-Patientinnen gefunden, die aber nicht als Herdsymptome aufzufassen sind, da sie schon vor der Erkrankung vorhanden waren.

c) Neurologische prämorbide Konstitution (Curtius):

Curtius stellte fest, daß etwa 33 % von 110 MS-Kranken schon vor Ausbruch des Leidens in der Kindheit neuropathologisch abnorme Symptome aufgewiesen hatten, wie z. B. Enuresis, protrahierte Krämpfe, Migräne usw.

d) Präexistente erbliche vegetative Labilität (Curtius):

Von *Berger* u. a. wurden bei Sklerotikern auffallende vasoneurotische Symptome gefunden, wie Hyperacidität und Hypermotilität des Magens, spastische Obstipation, Gallensteinkoliken usw. Im gleichen Sinn wurden Blasensteine als Folge einer Funktionsstörung des vegetativen Nervensystems betrachtet.

e) Allergische Diathese und neuropathische Konstitution in MS-Familien:

Curtius verglich die Häufigkeit allergischer Erkrankungen von MS- mit Kontroll-Familien in bezug auf Bronchialasthma, Heu-

schnupfen, vasomotorische Rhinitis, Ekzem usw. und fand diese prozentual bedeutend höher bei den MS-Familien. Auffallend häufig fand er bei MS-Kranken und ihren Verwandten allergische Diathese, z. B. Arzneiexantheme, Ekzeme, Albuminurie auf Applikation von Germanin, Salvarsan usw. Vielfach bestätigt ist die erhöhte Ansprechbarkeit des vegetativen Nervensystems bei Polysklerotikern als unerläßliche Vorbedingung der allergischen Reaktion. Diese ist aber nach *Curtius* nicht durch den Krankheitsprozeß hervorgerufen, sondern erbkonstitutionell bedingt. Demgegenüber bleibt nach *Pette* zu bedenken, daß möglicherweise der Prozeß als solcher — und zwar unter Mitbeteiligung der Zwischenhirnzentren — die Menschen vegetativ vermehrt anfällig macht. Immerhin sei auch möglich, daß die endokrin-vegetativen Regulationsstörungen ebenfalls durch allergische Vorgänge erzeugt worden seien, also mit *Pette* gesprochen, die gleiche Ursache wie der neurale Vorgang hätten, d. h. ihm koordiniert seien.

IV. Ist die MS die Folge einer allergischen Reaktion?

In den letzten Jahrzehnten ist man darauf aufmerksam geworden, daß es entzündliche Vorgänge gibt, die neben den Veränderungen am Gefäßsystem und Bindegewebe Auswanderung zelliger Elemente und hochgradigste Alterationen des Gewebsparenchyms aufweisen, und die nicht nur durch die Krankheitserreger selbst, sondern auch durch die von diesen abgesonderten Giften allein, ja, auch mit vollkommen andern Substanzen erzeugt werden können. Ist diese Krankheit erst einmal eingerissen, so trägt jede neue Infektion des Organismus dazu bei, die allergischen Entzündungen in den erkrankten Organen zum Aufflammen und weitern Fortschreiten zu bringen (nach *Schaltenbrand*).

Van Bogaert erklärte sich die Schübe der MS als Versuche des Organismus, eine «fraktionierte Desensibilisierung» gegenüber toxischen und infektiösen Antigenen hervorzurufen. Der allergische Mechanismus mache es verständlich, daß unspezifische Faktoren, wie Schwangerschaft, Menstruation usw., die Entwicklung von Schüben auslösen könnten. Auch *Curtius* u. a. erkannten die Bedeutung der allergischen Reaktion in der Pathogenese der MS. Aus den Ergebnissen von Versuchen, die *Koritschoner* und *Schweinburg* 1925, *Hurst*, *Rivers* u. a. 1932 unternommen hatten, kamen diese Autoren auf die Vermutung, daß durch Injektion von normalem Hirnextrakt die Bildung von Antikörpern gegen Hirnsubstanz angeregt worden sei, die sich schließlich toxisch am Nervensystem auswirken könne. 1935/36 ließ *Schaltenbrand* Polysklerotiker auf Allergie beobachten und fand dabei, daß gesteigerte allergische Reaktionsbereitschaft wohl bei den meisten MS-Kranken anzutreffen sei, aber nicht bei allen. 1938 hat *Schaltenbrand* die Möglichkeit

erwähnt, daß die MS eine allergische Erkrankung sein könnte. Er verglich damals die eigenartigen fleckförmigen Herde der MS, ihr schubweises Auftreten und ihre zuweilen plötzliche weitere Ausbreitung mit dem Aufschießen von Herden bei Psoriasis. Er war der Auffassung, daß es sich bei den Herdbildungen des Nervensystems um einen diesem Organ spezifischen Reaktionstypus handle, der durch verschiedene Ursachen ausgelöst werden könne. *Schaltenbrand* verließ dann aber diese Anschauung, weil ihm die Erklärung seiner Versuchsergebnisse mittels der Allergielehre zu kompliziert erschien.

Pette erklärt sich die Vorgänge bei der MS als pathergische Reaktion im Sinne *Roessles* und bringt ebenfalls das Aufschießen der sklerotischen Plaques im Zentralnervensystem mit der Entstehung gewisser Exantheme und Ekzeme in Zusammenhang unter dem Allgemeinbegriff des «unspezifischen, neuroektodermalen Reaktionstypes». Die folgenden Ausführungen *Pettes* über die MS sind, um mit ihm zu sprechen, als Arbeitshypothese gedacht. *Pette* reiht dabei die MS in die Entmarkungsenzephalomyelitiden ein. Er geht davon aus, daß sowohl die Auswirkung der Antigen-Antikörper-Reaktion als auch die der allergischen Reaktion morphologisch in der allergischen Entzündung zum Ausdruck kommen, und daß für das Erscheinungsbild außer der Quantität des Reizes vor allem die Reaktionsbereitschaft des Organismus, die von erbbiologischen Faktoren, Lebensalter, hormonaler Verfassung usw. abhängig sei, maßgebend sei. Nach *Pette* ist die seröse oder urtikarielle Entzündung die ausgesprochenste Form der allergischen Entzündung; sie entstehe dann, wenn der Primärreiz genügend stark und anhaltend oder wiederholt eingewirkt habe. Voraussetzung sei, daß der Organismus durch ein Antigen belebter oder unbelebter Natur — Serum, Bakterien, Bakterienabbauprodukte, Virus usw. — sensibilisiert sei. *Pette* stellte fest, daß jeder Infektionserreger eine Antigen-Antikörper-Reaktion und damit eine hyperergische Entzündung hervorrufen könne, zweitens, daß sowohl gleiche anatomische und klinische Bilder durch verschiedene Keime bei gegebener allergischer Reaktionslage entstehen können, als auch verschiedenartige Gewebsreaktionen durch gleichartige Keime bei wechselnden Immunitätsverhältnissen hervorgerufen werden können. Zur Begründung seiner Annahme einer allergischen Reaktion bei der MS vergleicht er diese mit den 4 für die hyperergische Reaktion charakteristischen Stadien und findet, daß

1. das Initialstadium der MS dem 1. Stadium der hyperergischen Entzündung mit Kapillarerweiterung, Lockerung der Gefäßwandendothelien und dem 2. Stadium mit Plasmaaustritt aus der Blutbahn ins Gewebe und Infiltration mit Lymphozyten und Plasmazellen entspreche, wobei es unmittelbar nach Einsetzen der Gefäßreaktion, die den Prozeß einleite, zu Proliferation der

Glia komme, die biologisch-funktionell dem Mesenchym entspreche;

2. das Entmarkungsstadium dem 3. Stadium der hyperergischen Entzündung mit Schädigung des perivaskulären, parenchymatösen Gewebes und Entmarkungsvorgängen, wobei der Achsenzylinder weitgehend verschont bleibe, und
3. der Gliawall dem 4. Stadium der hyperergischen Entzündung mit Narbenbildung, gleichsam als Demarkation gegenüber dem gesunden Gewebe, entspreche.

Der akute Schub erinnert *Pette* an die anaphylaktische Reaktion. Sein wiederholtes Auftreten an das von bestimmten Symptomen bei allergischen Krankheiten, wo die anhaltende oder ständig wiederkehrende Einwirkung des spezifischen Reizes die Krankheit immer wieder neu aufflackern lasse, wobei die histologische Unterlage des Schubes das «Wachsen» oder die erneute Disseminierung von Herden sei. Auch in chronischen Fällen nimmt der Prozeß nach *Pette* seinen Ausgang vom Gefäßsystem. Und auch hier könne allergische Reaktion angenommen werden, nur nicht so aufdringlich wie bei der akuten Form. Die Ursache dieser Reaktionsweise liegt nach *Pette* möglicherweise in häufig sich wiederholenden leichten Reizen auf einen entsprechend sensibilisierten Organismus. Weiter läßt die Tatsache, daß sich bei den allergischen Krankheiten des Migräne-Asthma-Heuschnupfen-Formenkreises das gleiche Antigen in verschiedener Weise auszuwirken vermag, *Pette* daran denken, daß auch bei den Entmarkungsenzephalomyelitiden bestimmte Antigene bei gegebener Konstellation bald diese, bald jene Form erzeugen könnten. Für die Sensibilisierung des neuralen Systems kommen nach *Pette* neben künstlich einverleibten Eiweißstoffen — Schutzimpfung — besonders bestimmte Infekte in Frage, während der hyperergisch neurale Prozeß nicht nur durch spezifische Reize, wie rezidivierende und chronische Infekte, ausgelöst werde, sondern auch durch unspezifische Reize, wie Klima, hormonale Störungen, vegetative Erschütterungen usw. *Pette* weist darauf hin, daß die menschliche Pathologie und das Tierexperiment mit anatomisch gesicherten Befunden auf das Vorkommen von allergischen bzw. Antigen-Antikörper-Reaktionen im Sinne einer Entmarkungsenzephalomyelitis schließen lassen. So sei z. B. die Entmarkungsenzephalomyelitis während der Lyssa-Schutzimpfung nicht durch das Lyssa-Virus bedingt. Allerdings sei in diesem speziellen Falle fraglich, ob nicht die dabei verimpften Lipoide — als Haptogene an Eiweiß gekoppelt — als Antigene wirken. Nach *Pette* wohl konstitutionell bedingt, ist, daß es weit eher zu Anfängen der Entmarkungsenzephalomyelitis, wie z. B. Kopfschmerzen, nach Schutzimpfung kommt und nur selten zum Entmarkungsstadium.

Nach *Pette* muß man bei den ursächlich in Frage kommenden Faktoren unterscheiden zwischen den sensibilisierenden und den

unspezifisch auslösenden. Voraussetzung für die Prozeßbildung sei aber neben der Organsensibilisierung die Disposition zur Erkrankung.

V. Welche Faktoren können eine Disposition für MS schaffen?

Ganz allgemein steht man heute mit *Pette* auf dem Standpunkt, daß die Disposition in der Pathogenese der Entmarkungsenzephalomyelitis eine wesentliche Rolle spielt. Nicht jeder Mensch ist fähig, an einer Entmarkungsenzephalomyelitis zu erkranken, auch dann nicht, wenn die die Krankheit auslösenden Faktoren da sind.

a) Rasse- bzw. geographische Disposition:

Uebereinstimmend wurde festgestellt, daß die MS bei der gelben Rasse, so in China und Japan, außerordentlich selten vorkommt. Ebenfalls selten ist sie in Südafrika, Südamerika und Indien. Daneben hat *Bing* noch festgestellt, daß Juden wohl selten an MS, dann aber schwerer erkranken. Gegenüber Deutschland und England sind die Mittelmeerländer relativ wenig betroffen. Die Angelsachsen werden von der MS am meisten bedroht, die farbigen Rassen bleiben scheinbar von ihr verschont. Sowohl in Europa wie in Nordamerika wird das Befallensein von Angehörigen der nordischen Rasse betont. Besonders disponiert erscheinen die Skandinavier. Aber auch auf Island ist die MS häufig.

Pette möchte neben dem Rassefaktor als disponierendes Moment die Ernährungsweise, vielleicht auch die unterschiedliche Durchimpfung der einzelnen Völker stellen. Unter den nichtluischen, organischen Nervenkrankheiten steht die MS an Häufigkeit an erster Stelle. Die durchschnittliche Häufigkeit in der Schweiz beträgt nach *Bing* 3—7 pro 10 000 Einwohner. Sein Plan über die MS-Häufigkeit zeigt, abgesehen von einigen Ausnahmen, eine Zunahme der Morbidität von Süden nach Norden, besonders nach Nordwesten. In der deutschen Schweiz ist die MS viel verbreiteter als in der französischen, italienischen und rätoromanischen. Ueberdies haben die Neurologen der verschiedensten Gebiete die übereinstimmende Beobachtung gemacht, daß die MS und die ihr verwandten Krankheiten, wie auch die Neuritis optica retrobulbaris, in Zunahme begriffen seien. Nach *Schaltenbrand* ähnelt die Verteilung der MS derjenigen des Kropfes, des Veitstanzes und einer Reihe von Gefäßerkrankungen, die bei Menschen mit großem Körperwuchs besonders häufig seien.

b) Altersdisposition:

Obwohl die MS effektiv in jedem Alter auftreten kann, wird doch die Zeit der größten Anfälligkeit für MS von allen Autoren als zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr angegeben. Nach den Erfah-

rungen *Bings* bei der Schweizer Enquête ist das 3. und 4. Lebensjahrzehnt mit zusammen 64,4 % vertreten. Nach *Pette* ist das Alter von unverkennbarer und oft weitgehender Bedeutung sowohl für die Prozeßgestaltung und -ausbreitung wie auch für die Formung des klinischen Bildes. Ein in Entwicklung begriffenes, d. h. noch nicht markreifes Hirn reagiere anders als ein ausgereiftes Organ. Nach *Pette* unterliegt die Reaktionsweise des Zentralnervensystems auch beim gleichen Menschen während der verschiedenen Lebensphasen in bezug auf die Form der Enzephalomyelitis einem Wandel.

c) Geschlechtsdisposition:

Hierüber sind die Erfahrungen und Angaben der Autoren aus den verschiedenen Gebieten so auseinanderweichend, daß bis jetzt kein abschließendes Urteil hat gemacht werden können. *Bing* stellte, wie seinerzeit *Charcot*, bei der Schweizer Enquête ein Ueberwiegen der weiblichen MS-Patienten um 40 % fest, während der Frauenüberschuß in der Schweiz durchschnittlich 8 % beträgt. Nach *Pette* sind ungefähr beide Geschlechter gleich häufig befallen.

d) Familiäre Disposition:

Hier sei auf das im Kap. III. Gesagte verwiesen.

e) Individuelle Disposition:

Geht man mit *Pette* davon aus, daß der Angriffspunkt jeder Antigen-Antikörper-Reaktion das autonome Nervensystem innerhalb der Gefäßwandung ist, so liegt es nahe, anzunehmen, daß individuelle Unterschiede in der vegetativen Erregbarkeit von ausschlaggebender Bedeutung sind.

f) Disposition durch allgemeine Senkung des Kräfteniveaus:

Pette denkt hier an das Rekonvaleszenzstadium nach schwerer Infektion, an zehrende Krankheiten, mangelhafte Ernährung usw. Nach ihm kommt der Ernährungsweise nur insofern eine pathogenetische Bedeutung zu, als eine Unterernährung in gleicher Weise wie andere, den Organismus schwächende Vorgänge, die allgemeine Widerstandskraft zu mindern vermag. Daß chronischer B_1-Mangel ursächliche Bedeutung für die MS-Entstehung hätte, ist nach *Pette* deshalb unwahrscheinlich, weil die MS gerade in denjenigen Ländern, z. B. in China, sozusagen nicht vorkommt, wo die B_1-Avitaminose Beriberi sehr häufig angetroffen wird.

g) Disponierende Berufseinflüsse:

Auch hier sind die Feststellungen und Anschauungen auseinanderweichend. *Bing* stellte bei der Schweizer Enquête kein Ueberwiegen der MS bei bestimmten Berufsarten fest, desgleichen auch *Marburg*, *Adie*, *Wechsler* u. a. Dagegen erkranken nach *Kreindler* in Rumänien Bauern und Landarbeiter viel seltener als die Stadtbevölkerung. *Fellenmeyer* wiederum ist der Ansicht, die Ursache

der Zunahme der MS bei den Frauen sei in den sozialen Verhältnissen, wie z. B. in der Berufstätigkeit der Frau, zu suchen. *Steiner* und *Dreyfus* meinen, die ländliche Bevölkerung sei von der MS deshalb bevorzugt, weil sie mit der übertragenden Zecke in Berührung käme. *Böhmig* u. a. finden einen vermehrten Befall der Metallarbeiter. Nach *Pette* wird der Eigenart einer Bevölkerung in bezug auf die Berufstätigkeit nicht die für eine statistische Erfassung notwendige Beachtung geschenkt.

VI. Welche Faktoren können eine MS auslösen?

Nach *Pette* kann jeder unspezifische Reiz die MS in einem sensibilisierten, in einer bestimmten Reaktionslage sich befindenden Organismus zur Auslösung bringen. Er lehnt jedoch die ätiologisch-spezifische Bedeutung der zahlreichen Faktoren ab. Es sind für ihn nur Glieder in der Kette pathogenetischer Faktoren, die bei einer bestimmten Reaktionslage des Organismus eine Entmarkungsenzephalomyelitis auslösen können.

a) Hormonale Krisen:

Marburg hat schon beobachtet, daß Gravidität in vielen Fällen verschlimmernd auf MS einwirkt, weniger die Geburt. Der Puerperalprozeß wirkt nach *v. Hoeßlin, Westphal* u. a. auf die MS wie andere Infekte. *Curtius* bemerkt, daß die Schwangerschaft ein besonders feiner Test auf die Belastungsfähigkeit des Organismus darstelle. Bestehe irgendeine erhebliche Organminderwertigkeit, eine erbliche oder nicht erbliche Diathese, dazu gehöre auch die Bereitschaft für Entmarkungsenzephalomyelitiden, so könne sie bei solchen Generationsvorgängen manifest werden. Nach *Pette* liegt es nahe, anzunehmen, daß Störungen während den Generationsvorgängen infolge abnormer Beanspruchung der hormonal-vegetativen Regulationen die Disposition fördern oder eine bereits bestehende, schwache Sensibilisierung steigern. Auch *Schaltenbrand* sah mehrere Kranke, die zur Zeit der Pubertät ihren ersten Schub durchmachten. Zu bemerken ist, daß differential-diagnostisch schwer oder nicht von MS die sog. Schwangerschaftsmyelitis oder eine Spontan-Sinusthrombose nach Entbindung abzugrenzen ist.

b) Mechanisches Trauma:

1908 forderte *K. Mendel* für die Annahme, daß ein körperliches Trauma eine MS hervorgerufen habe, daß die knöcherne Hülle des Zentralnervensystems betroffen worden sei, den Nachweis, daß der Patient vor dem Unfall gesund gewesen sei, und daß zwischen dem Unfall und dem Auftreten der MS Brückensymptome bestünden. 1926 forderte *Bing* dazu noch ruckartiges Auftreten der MS-Krankheitszeichen unmittelbar nach dem Unfall, als dem agent provo-

cateur. 1943 hat *Schaltenbrand* bei seinen Versuchsaffen beobachten können, daß ein Trauma als unspezifischer Reiz bei einem sensibilisierten Organismus eine allergische Reaktion hervorrufen kann, daß nämlich eine schon bestehende Infektion bei jeder zusätzlichen Schädigung eines Tieres aufflackert oder sich verschlechtert. *v. Hoeßlin* stellte die These auf, daß sich ein Trauma auf den Zirkulationsapparat im Sinne einer Schädigung der Gefäßwandung auswirken könne, und daß es auf diese Weise zu Herdbildungen nach Art der MS kommen könne. *Scholz* u. a. lehnen dies ab, und *Schaltenbrand* weist auf die prinzipiellen Unterschiede zwischen gefäßbedingter Gewebsschädigung und den Herdbildungen bei MS hin. Auch nach ihm ist der Unfall immer nur Teilursache der MS: so könnten ausgedehnte Weichteilverletzungen oder Frakturen, also nicht unbedingt Einwirkungen auf das Zentralnervensystem, genügen, um einen akuten Schub einer MS auszulösen. *Pette* fügt bei, daß dem Trauma in der Reihe der für das Zustandekommen einer Krankheit erforderlichen Faktoren eine u. U. sogar ausschlaggebende Bedeutung nicht abgesprochen werden könne, wenn 1. das Trauma mit einem schweren vegetativen Schock, vielleicht gefolgt von einer komplizierenden Infektion, einherging, oder 2., wenn der Unfall ein längeres Krankenlager mit erheblichem Gewichtsverlust und starker Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens zur Folge hatte. Maßgebend erscheint *Pette* neben der Schwere des u. U. auch einmal peripheren Traumas vor allem die Art, in der es der Kranke erlebt, und in der es sich auf die vegetativen Regulationen auswirkt. Damit berührt er die Frage, ob sich das erlittene Trauma so auf den Gesamtorganismus auswirkte, daß es zu einer schweren Erschütterung des hormonal-vegetativen Gleichgewichtes gekommen ist.

c) Vergiftungen:

Oppenheim vermutete als exogene Ursache der Krankheit chronische Vergiftungen mit Schwermetallen, vor allem mit Blei, dann aber auch mit Quecksilber, Mangan usw. *Hilpert* meint zur Vermutung, daß Leuchtgasvergiftung MS verursachen könne, daß es nur eine Schädigung sei, die zu Progression der MS Veranlassung geben könnte. Und *Curtius* findet, die CO-Vergiftung mache anatomisch ganz andere Bilder als die MS. Nur MS-ähnliche Bilder machen nach *Watson* Arsen- bzw. Salvarsanvergiftungen. Und sogar nur klinisch der MS ähnliche Krankheitsbilder verursachen 1. die elektrische Verletzung, 2. die Caissonkrankheit und 3. die HS-Vergiftung.

d) Thermische bzw. Witterungseinflüsse:

1. Kälte:

Schreiber, Finkelnburg u. a. vermuten, daß die Kälte hauptsächlich die Gefäße schädige, den Liquordruck herabsetze und die Bildung von Schutzkräften verhindere. *Schaltenbrand* beobachtete bei

seinen Versuchsaffen, daß eine lang andauernde Abkühlung eines Affen im Winter genügte, um eine wesentliche Verschlechterung des Zustandes herbeizuführen, desgleichen schwere Erkältung und Durchnässung bei Menschen einen frischen MS-Schub. *Kyrieleis* und andere deutsche Ophthalmologen sahen z. B. eine auffallende Häufung von retrobulbärer Optikusneuritis im Jahre 1930. Dies hängt nach *Schaltenbrand* offensichtlich mit der Kältewelle des Winters 1929/30 zusammen. In demselben Sinne spricht ebenfalls nach *Schaltenbrand* die jahreszeitliche Abhängigkeit der Liquorzellzahlen der Polysklerotiker. Nach *Pette* sind Durchnässung, Durchkühlung usw., zumal wenn sich die Entmarkungsenzephalomyelitis — «refrigeratorische Myelitis» nach *Leyden* u. a. — unmittelbar daran anschließt, dem unspezifischen Reiz im Sinne der Par- bzw. Metallergie gleichzusetzen.

2. Hitze:

Während *Marburg* der Ueberhitzung jede pathogenetische Bedeutung für MS abspricht, erwähnt *Pette* z. B. u. a. einen Fall, wo eine retrobulbäre Optikusneuritis im Anschluß an eine ausgedehnte Verbrennung II. und III. Grades entstanden ist, einen andern, wo direkt nach Verbrühung des rechten Oberschenkels eine Paraparese beider Beine entstand, woraus sich in einem halben Jahr eine MS entwickelte. Es liegt nach *Pette* nahe, anzunehmen, daß hier toxische Eiweißprodukte die Voraussetzung für das Ingangkommen des Prozesses schaffen. Bei Beurteilung der Bedeutung eines elektrischen Unfalls oder Blitzschlages für die MS muß differential-diagnostisch unterschieden werden zwischen hämorrhagisch bedingter Schädigung als direkter und akuter Entmarkungsenzephalomyelitis als indirekter Folge des Unfalls. *Pette* ist der Meinung, daß jeder Zellreiz, in dessen Gefolge es zur Bildung histaminartiger Substanzen kommt, theoretisch ebenso wie eine Kälteurtikaria eine Entmarkungsenzephalomyelitis auszulösen imstande sein muß.

e) Psychisches Trauma:

Bing anerkennt, daß die vasomotorische Schädigung eines psychischen Traumas fördernd wirken kann. *Schaltenbrand* sah Verschlechterung des Zustandes seiner Versuchsaffen nach seelischer Belastung, z. B. durch Demonstration.

f) Akute Erschütterung des endokrin-vegetativen Gleichgewichtes:

Dies kommt nach *Pette* etwa vor im Gefolge eines schweren körperlichen oder psychischen Traumas als Metallergie nach Sensibilisierung.

VII. Ist die MS Folge einer endogenen Indoxikation?

1906 äußerte *Marburg* die Ansicht, die MS werde durch ein endogenes myelolytisches Toxin, eine Lipase, hervorgerufen. 1936 erklärte er aber, daß das Auftreten dieser Lipasen nur Folge, nicht Ursache der MS sei. 1930 stellte *Brickner* fest, daß das Rückenmark einer Ratte vom Blutplasma MS-Kranker wesentlich stärker angegriffen wird als von Kontrollseren, und 1931, daß MS-Serum bei Stehenbleiben an der Luft durch eine besondere Lipase von zugesetztem Lezithin mehr Fettsäuren abspaltet als normales Serum. Der lipolytische Faktor im MS-Blut sei chemisch gegen Alkali empfindlicher als die im normalen Blut enthaltenen Lipasen. *Weil* und *Cleveland*, die 1932 bei 78 % der MS-Kranken und bei 80 % aller Leberkranken eine olivenölspaltende Lipase nachgewiesen hatten, vermuteten einen Zusammenhang der Herdbildungen mit Funktionsstörungen der Leber, da sie nach experimenteller Leberschädigung myelolytische Substanzen im Blute hatten auftreten sehen. *Flatau, Köllichen* und *Wernicke* sahen in einer endogenen Intoxikation im Sinne einer arthritischen Diathese einen für die MS pathogenetisch wichtigen Faktor, also eine Stoffwechselstörung, die zu multiplen Andauungen des Nervensystems durch körpereigene Fermente führt. *Seuberling* stellt dem gegenüber fest, daß der Lipasegehalt des Liquors schon normalerweise erheblichen Schwankungen im Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme unterworfen ist, und vermutet, daß die verschiedenen Lipasewerte vielleicht Zufälligkeiten durch verschiedene Punktionszeiten seien; so entstehe z. B. eine deutliche Erhöhung bei reiner Gemüsekost.

Nach *Pette* bestehen 2 Möglichkeiten, wie eine Demyelinisation entsteht: 1. das Agens — an einen Eiweißkörper gekoppelt — strömt während der Prozeßentfaltung infolge Gefäßwandlockerung aus der Blutbahn, oder es wird 2. erst sekundär im perivaskulären, durch die Antigen-Antikörper-Reaktion geschädigten Gewebe gebildet. Durch die Antigen-Antikörper-Reaktion werden auf noch unbekannte Weise histaminartige Körper gebildet. Dabei fragt sich *Pette*, ob nicht im Blute kreisende, toxische, histaminartige Stoffe oder die toxische Schädigung bei Infektionskrankheiten zu einer Gefäßwandlockerung führen könnten, so daß nun myelolytische Stoffe ins Parenchym einzudringen vermöchten. *v. Krogh* und *Eppinger* schuldigen ein im Gewebe selbst gebildetes Produkt als ursächlichen Faktor für die Entmarkung an: Durch die veränderte Blutzufuhr zum Gewebe infolge verlangsamter Strömung in den erweiterten Kapillaren, also infolge Anoxämie, und infolge Durchtränkung des perikapillären Gewebes mit eiweißhaltiger Flüssigkeit, könne es zur Bildung toxischer Stoffwechselprodukte kommen. Dazu gehöre möglicherweise auch jenes fragliche, die Markscheide zerstörende lipolytische Agens.

Schaltenbrand vergleicht die Entstehung der MS-Herde mit der der Liesegangschen Ringe und stellt sich vor, daß aus dem «Zentrum» des geschichteten Herdes ein markauflösendes Agens diffundiere und mit einem im Gewebe liegenden diffusiblen Antikörper nach Art einer Immunitätsreaktion reagiere. An der Reaktionsstelle bleibt das Mark erhalten. Die Größenzunahme der Herde nach der Peripherie zu erklärt sich *Schaltenbrand* durch die Annahme, daß sich das Mengenverhältnis von markauflösendem Agens zum Abwehrstoff zu Ungunsten des Abwehrstoffes nach der Peripherie hin verschiebe, weil das markauflösende Agens an Menge stetig zunehme, d. h. echtes Wachstum entwickle, also belebt sei.

VIII. Ist die MS Folge einer Ischämie?

a) Thrombosetheorie von Putnam:

1928 war es *Meyer* gelungen, durch CO-Vergiftung Entmarkungsherde bei Versuchstieren zu erzeugen. 1931 glaubte *Putnam* im Zentrum solcher Herde thrombosierte Gefäße zu sehen, und ein Jahr später berichtete er über Entmarkungsherde, die er in Nachahmung von *Claude, Ceni* und *Besta*, welche dazu Schimmelsporen, deren Extrakte und Tetanustoxin benützt hatten, mit Gefäßverstopfung durch Injektion von Lebertranemulsion in die Karotiden hervorgerufen hatte. Da auch hier die Glia gewuchert war, nahm *Putnam* auch für die MS als primäre Ursache der Herdbildung eine Thrombose der Vene an. *Schaltenbrand* kritisiert diese Annahme mit der Frage, warum denn die Ganglienzellen bei Rindenherden erhalten blieben, obwohl sie doch auf Sauerstoffmangel viel empfindlicher reagieren als die Markscheide.

b) Angiospastisch-ischämische Theorie:

Der akute Beginn eines MS-Schubes mit apoplektiformen Schwindelanfällen, die Reversibilität vieler Symptome und die engen genealogischen Beziehungen zwischen MS und Migräne, vielleicht auch Epilepsie, lassen nach *Bing* die angiospastisch-ischämische Theorie durchaus erwägenswert erscheinen. *Marburg, Pette, van Bogaert* und *Curtius* haben vegetative Labilität bei MS-Kranken im Sinne einer erhöhten Neigung zu angiospastischen Reaktionen beobachtet, die eventuell noch mit einer erblich-allergischen Ueberempfindlichkeit zusammenhängt. Dabei hat *Curtius* schon beobachtet, daß aus einer echten Migräne eine MS entstanden ist.

IX. Gehört die MS zu den Tumoren?

Marburg hat bemerkt, daß man mitunter kaum feststellen könne, daß die Glia erst sekundär erkranke, da man gleich im Beginn des

Prozesses eine rege aktive Tätigkeit der Glia nachweisen könne. *Anton* und *Wohlwill* gehen noch weiter und behaupten, daß die Glia oft noch vor dem Sichtbarwerden der Markscheidenerkrankung Veränderungen aufweise. Heute wird im Sinne von *Strümpell* und *Müller* durch *Pollak* die aktive Wucherungstendenz der Glia wieder hervorgehoben. Nach *Rossolimo* ist die MS das Resultat einer angebornen Disposition zu perversem, der Geschwulstbildung nahestehendem Wachstum der Neuroglia, und zwar nur dem niedrigsten Intensitätsgrad desselben Prozesses, der bei stärkerer Ausprägung als Gliose und bei stärkster als Gliom in Erscheinung trete.

Ueberblickt man die Arbeit, die in den letzten 50 Jahren zur Klärung des MS-Problems geleistet worden ist, so erkennt man mit *Pette,* daß die ätiologische Forschung mehr und mehr durch die pathogenetische Betrachtungsweise ersetzt worden ist. Und wiederum zeigt sich, daß die verschiedenen Anschauungen über die Pathogenese der MS keine vollkommen getrennten Gebiete darstellen, sondern daß viele verbindende, über- und unterordnende Beziehungen zwischen ihnen vorhanden sind. So sieht z. B. sowohl die Infektions- als auch die Allergielehre in der MS eine entzündliche Affektion. Das Mitspielen konstitutioneller Faktoren wird von der Lehre vom endogenen Ursprung, der Allergie- und Ischämielehre anerkannt. Während manche darin einig sind, daß bei der MS die chemischen Verhältnisse, im Kreislauf wie im Parenchym, qualitativ oder zum mindesten quantitativ verändert sind, sind die Anhänger der verschiedenen Anschauungen über deren zeitliches Auftreten, resp. darüber, ob es sich um Ursache oder Folge des Krankheitsprozesses handle, noch getrennter Meinung.

Die überwiegende Mehrzahl der Autoren ist aber der Auffassung, daß keiner dieser Faktoren allein den Krankheitsprozeß in Gang bringen könnte, sondern daß dies erst durch das Zusammenwirken bzw. eine bestimmte Konstellation der Faktoren möglich wird.

Abschließend darf wohl gesagt werden, daß, wie eben erwähnt, weder die Annahme der rein exogenen noch die der rein endogenen Genese eine befriedigende Deutung zuläßt. Man darf wohl, besonders auf Grund der modernen histologischen Ergebnisse, in Verbindung mit den Erfahrungen über das klinische Bild und den Verlauf, sowie der tierexperimentellen Resultate, annehmen, daß die MS eine chronisch rezidivierende entzündliche Affektion des Zentralnervensystems darstellt, die möglicherweise auf einer Infektion mit einem bis jetzt noch nicht nachgewiesenen ultramikroskopischen, filtrierbaren Virus beruht, das anscheinend als Eintrittspforte am häufigsten den Fasciculus opticus benützt.

Offenbar ist aber, daß die Infektion allein nicht genügt, um eine Erkrankung hervorzurufen, sondern, daß sich der Organismus in einem gewissen Zustand der Bereitschaft bzw. Anfälligkeit dazu noch befinden muß, die durch Herabsetzung der Abwehrkraft des Organismus oder durch vererbte, angeborne oder erworbene Disposition bedingt sein kann. Dies schließt in sich, daß bei der Pathogenese der MS der genotypische Faktor eine mitunter bedeutende Rolle spielt. Trotz wiederholter Ablehnung scheint die Auffassung, daß unspezifische Reize als agents provocateurs (*Bing*) in einem dazu disponierten Organismus die Krankheit auslösen können, immer wieder durch entsprechende Beispiele bestätigt zu werden.

In der Deutung des histologischen Bildes steht man heute auf dem Standpunkt, daß die Gliawucherung primär und der Markscheidenzerfall sekundär ist.

Literaturverzeichnis

Ackermann Armin: Die MS in der Schweiz. Enquête von 1918—1922. Schweiz. med. Wschr. Nr. 52. 1931.

Ahringshaus H.: Das Problem der MS. M. m. W. Nr. 46. 1931.

Babinski Jules: Etude anatomique et clinique sur la sclérose en plaques. Thèse de Paris 1885.

Bing Robert: Lehrbuch der Nervenkrankheiten, VII. Aufl. Basel, Schwabe, 1945.

— Die multiple Sklerose. Schweiz. med. Wschr., Nr. 47 und 48, 1932.

— Die unfallneurologische Bedeutung des prätraumatischen Gesundheitszustandes. Schweiz. med. Wschr., Nr. 51, 1926.

Bing Robert und *Reese Heinrich:* Die MS in der NW-Schweiz. Schweiz. med. Wschr., Nr. 2, 1926.

Berger Arthur: Eine Statistik über 206 Fälle von MS. Jb. f. Psych., Bd. 25, S. 168, 1905.

Borst Max: Zur patholog. Anatomie und Pathogenese der MS. Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie, Bd. 21, 1897.

Bullock W. E.: The experimental transmission of disseminated sclerosis to rabbits. Lancet, Vol. 2, p. 1185, 1913.

Charcot J. M.: Sur la sclérose en plaques disséminées. Gazette des Hôpitaux, 1868.

Chevassut Kathleen: The aetiology of disseminated sclerosis. Lancet, March 15th, p. 552, 1930.

Cruveilhier: Atlas d'anatomie pathologique. Livraisons 22, 23, 32, 38, Paris 1825—1842.

Curtius Friedrich: Handbuch der innern Medizin, herausgeg. von v. Bergmann und Staehelin, III. Aufl., Bd. 5, 2. Teil, Berlin, Springer 1939.

Epstein Herbert a.: Das Auftreten von Fieber bei MS. MSchr. f. Psych., Bd. 59, S. 70, 1925.

Gärtner Walther: Gelungene Uebertragungsversuche bei der konfluierenden perivaskulären Hemisphärenerweichung der Affen. Klin. Wschr., Nr. 21, S. 905, 1932.

Georgi F. und *Fischer Oe.:* Zur Frage der Aetiologie der MS. Arch. f. Psych., Bd. 95, S. 183, 1931.

Guillain Georges: La sclérose en plaques. Revue neurol., 31e année, vol. 1, p. 649, juin 1924.

Hallervorden J.: Zur Pathogenese der MS. M. m. W., Nr. 15, S. 602, 1932.

— Kolloidchemische Faktoren bei der Ausbreitung von Krankheitsstoffen im ZNS. Zbl. f. d ges. Neurol. und Psych., Bd. 64, H. 3/4, S. 246, 1932.

Hauptmann Alfred: Spirochätenbefunde bei MS. Fortsch. d. M., Nr. 35/36, 1918/19.

— Die Spirochäten bei MS. Zschr. f. d. ges. Neurol. und Psych., Bd. 70, S. 300, 1928.

Jervis Giorgio: Contributo alla etiopatogenesi della sclerosi multipla. Il Cervello anno 7, num. 2, p. 53, 1928.

Jolly Ph.: MS bei Kriegsteilnehmern. M. m. W., Nr. 52, 1926.

Lewy F. H.: Die Bedeutung der Infektion für die Neurologie. D. Zschr. f. Nervhlk., 1926.

Kuhn Philalethes und *Steiner Gabriel:* Ueber die Ursache der MS. M. K. 1917.

Marburg Otto: Handb. der Neurologie, herausgeg. von Bumke und Foerster, Bd. 13, Berlin, Springer, 1936.

— Die sogenannte akute MS. Leipzig-Wien, F. Deuticke, 1906.

Medea Eugenio: La sclerosi a placche disseminate. Forze Sanitarie, num. 6. 30 maggio 1932.

Müller Eduard: Die MS des Gehirns und Rückenmarks. Jena, G. Fischer. 1904.

Oppenheim Hermann: Neue Beiträge zur Klinik der MS. Jb. f. Neurol. und Psych., Bd. 20, 1916.

Päßler H.: Ueber Beziehungen zwischen Erkrankungen des NS und unspezifischen chronischen Infektionsherden. D. Zschr. f. Nervhlk., Bd. 126, H. 5/6, S. 225, 1932.

Pette Heinrich: Die akut entzündlichen Erkrankungen des Nervensystems. Leipzig, G. Thieme, 1942.

— Zur Frage der infektiösen Aetiologie der akuten MS. M. m. W., Nr. 33. 1927.

— Ueber die Pathogenese der MS. D. Zschr. f. Nervhlk., Bd. 105, H. 1—4. S. 76, 1928.

— Infektion und Nervensystem. D. Zschr. f. Nervhlk., Bd. 110, 1929.

Purves-Stewart James: A specific vaccine in disseminated sclerosis. Lancet. March 15th, 1930.

Purves-Stewart James and *Hocking F. D. M.:* Disseminated sclerosis. Clinical and serological observation during vaccine treatment. Lancet. March 19th, 1932.

Putnam T. J., Mac Kenna J. B. and *Morrison L. R.:* The histogenesis of experimental sclerotic plaques and their relation tu multiple sclerosis. Journ. of the Americ. Medic. Association, Vol. 97, p. 1591, Nov. 28th, 1931.

Schob Fr.: Ueber MS bei Geschwistern. Zschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychol., Bd. 80, H. 1/2, 1922.

— Ueber Wurzelfibromatose bei MS. Zschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 83, 1923.

Schaltenbrand Georg: Die multiple Sklerose. Leipzig, G. Thieme, 1943.

Spielmeyer W.: Ueber einige anatomische Aehnlichkeiten zwischen progressiver Paralyse und MS. Zschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych., Bd. 1, S. 660, 1910.

Spiller William G.: The subacute form of multiple sclerosis. Arch. of Neur. and Psych., Vol. 1, p. 219, 1919.

Steiner Gabriel: MS, ihre Aetiologie und Behandlung. Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung, Jhrg. 17, H. 5, 1926.

— Krankheitserreger und Gewebsbefund bei MS. Berlin, Springer, 1931.

— Neues zur Aetiologie der MS. Nervenarzt, H. 6, S. 281, 1932.

Uhthoff W.: Untersuchungen über die bei der multiplen Herdsklerose vorkommenden Augenstörungen. Arch. f. Psych., Bd. 31, S. 303, 1890.

Veraguth Otto: La sclérose en plaques. Revue neurol., 31e année, Vol. 1, No. 6, juin 1924.

Walthard Karl Max: Ueber das klinische Bild der MS. Schweiz. med. Wschr., Nr. 37, 1925.

Wechsler Israel S.: Statistics of multiple sclerosis. Arch. of Neurol. and Psych., Vol. 8, p. 59, 1922.

Weil Arthur: A study of the etiology of multiple sclerosis. Journ. of Americ. Medic. Association., Vol. 97, Nov. 28th, 1931.

Wilder Josef: Zur englischen Vakzinetherapie der MS. M. m. W., Nr. 30, 1931.

Wohlwill Fr.: Ueber akute und chronische MS. Neurolog. Zbl., 1913.